

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
22 mars 2001 (22.03.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/19336 A1**

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>: A61K 9/00,  
9/20 (FR). TOSELLI, Dominique [FR/FR]; 4, bis boulevard  
Dubouchage, F-06000 Nice (FR).
- (21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/02563 (74) Mandataires: ORES, Béatrice etc.; Cabinet Orès, 6, av-  
enue de Messine, F-75008 Paris (FR).
- (22) Date de dépôt international:  
15 septembre 2000 (15.09.2000) (81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) Langue de dépôt: français (26) Langue de publication: français (84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (30) Données relatives à la priorité:  
99/11513 15 septembre 1999 (15.09.1999) FR (Publiée:  
— *Avec rapport de recherche internationale.*
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): CLL  
PHARMA [FR/FR]; Arénas - Immeuble Nice Premier, 455  
Promenade des Anglais, F-06200 Nice (FR).
- (72) Inventeurs; et  
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): LARU-  
ELLE, Claude [FR/FR]; 18, avenue Bellevue, F-06270  
Villeneuve-Loubet (FR). ZAKARIAN, Noël [FR/FR]; 22,  
avenue Charles Fabry, F-13009 Marseille (FR). GIMET,  
René [FR/FR]; 1713, route de Cannes, F-06560 Valbonne



(54) Title: GALENIC FORMULATIONS FAST DISINTEGRATING IN THE MOUTH AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) Titre: FORMES GALENIQUES A DELITEMENT RAPIDE EN BOUCHE ET LEUR PROCEDE DE PREPARATION

**WO 01/19336 A1**

(57) Abstract: The invention concerns galenic formulations fast disintegrating in the mouth and the method for preparing them. Said galenic formulations comprise at least an active principle dispersed in a mixture of excipients and are characterised in that the mixture of excipients comprises at least a hardly compressible diluting agent other than trehalose and a 1-vinylpyrrolidin-2-one and vinyl acetate copolymer. The invention is useful for oral administration of numerous active principles (analgesic, antispasmodic agents, agents used in gastroenterology, antinaupathic agents, antimigraine agents,  $\beta$ -blockers, antihistaminic agents, antibiotic or antibacterial agents, antivertigo agents, hypnotic agents and others).

(57) Abrégé: L'invention se rapporte à des formes galéniques à délitement rapide en bouche et à leur procédé de préparation. Ces formes galéniques comprennent au moins un principe actif dispersé dans un mélange d'excipients et sont caractérisées en ce que le mélange d'excipients comprend au moins un agent diluant faiblement compressible différent du trehalose et un copolymère de 1-vinylpyrrolidin-2-one et d'acétate de vinyle. Applications: administration par voie orale de très nombreux principes actifs (analgi-  
ques, agents antispasmodiques, agents utilisés en gastro-entérologie, antinaupathiques, agents antimigraineux,  $\beta$ -bloquants, agents antihistaminiques, agents antibiotiques ou antibactériens, agents antivertigineux, agents hypnotiques, ...).

## FORMES GALENIQUES A DELITEMENT RAPIDE EN BOUCHE ET LEUR PROCEDE DE PREPARATION

La présente Invention se rapporte à des formes galéniques à délitement rapide en bouche et à leur procédé de préparation.

5 En thérapeutique, la simplicité de l'administration orale d'un principe actif médicamenteux a toujours été considérée comme un avantage majeur, comme en témoigne la grande diversité des formes galéniques destinées à cette voie d'administration (comprimés nus, enrobés et effervescents, gélules, capsules molles, solutés à dissoudre, suspensions buvables prêtes à l'emploi, ...).

10 S'agissant des formes solides, celles-ci présentent toutefois deux inconvénients. D'une part, elles nécessitent la prise associée d'un liquide propre à faciliter leur déglutition. Or, il existe de nombreuses situations dans lesquelles il peut être appréciable de pouvoir prendre un médicament par voie orale dont l'ingestion ne nécessite pas d'absorber simultanément un liquide. D'autre part, certains patients et, 15 notamment, les enfants et les personnes âgées, connaissent des difficultés de déglutition telles qu'il leur est difficile et, par conséquent, désagréable, d'ingérer une forme galénique solide, même en présence d'un liquide.

20 Quant aux formes liquides, elles se présentent généralement dans des conditionnements volumineux ou fragiles (flacons, ampoules en verre), ce qui les rend peu adaptées à un usage ambulatoire.

De ce fait, de nombreux travaux ont été réalisés dans le but de développer des formes galéniques destinées à une administration *per os* qui, tout en se présentant sous une forme solide, sont aptes, lorsqu'elles sont placées dans la cavité buccale, à se déliter rapidement au contact de la salive pour former une suspension aisée à déglutir.

25 C'est ainsi que les Laboratoires PROGRAPHARM ont proposé, dans la Demande de Brevet Français n° 91 09245, des comprimés multiparticulaires dans lesquels le principe actif est présent sous la forme de microcristaux enrobés dans de l'éthylcellulose ou de microgranules, et est dispersé dans un excipient constitué par au moins deux agents désintégrants du type carboxyméthylcellulose sodique ou

polyvinylpyrrolidone réticulée, par un ou plusieurs agents gonflants du type amidon, amidon modifié ou cellulose microcristalline, et par un sucre de compression directe.

Ultérieurement, ces mêmes Laboratoires, souhaitant améliorer la texture de ces comprimés, en raison de ce qu'ils génèrent en bouche une sensation sableuse et pâteuse, ont développé une technologie connue sous la marque FLASHTAB®, qui est décrite dans la Demande de Brevet Français n° 97 09233 et qui consiste à enrober des microcristaux de principe actif dans un polyméthacrylate ou un polymère cellulosique destiné à en masquer le goût, et à utiliser, comme excipient, un mélange d'un agent désintégrant (carboxyméthylcellulose sodique, polyvinyl-pyrrolidone réticulée) et d'un polyol à courte chaîne carbonée tel que le mannitol, le xylitol ou le sorbitol, ce polyol remplissant le rôle d'agent diluant à propriétés liantes.

La Demande de Brevet Français n° 88 15183 au nom de D. VACHER décrit des comprimés destinés à faciliter l'administration orale d'un principe actif médicamenteux principalement, mais non exclusivement, chez les enfants et, plus particulièrement, chez les nourrissons, et dans lesquels le principe actif représente au moins 60% en poids des comprimés, de manière à réduire au mieux leur taille, et est dispersé dans un excipient constitué par une gomme de cellulose réticulée et par un agent gonflant du type cellulose microcristalline ou amidon.

Constatant que l'usage de tels comprimés ne peut, en pratique, être envisagé chez les adultes, dans la mesure où ils ne peuvent contenir que de faibles doses de principe actif - ce qui impliquerait une multiplicité de prises -, D. VACHER a proposé, dans la Demande Internationale n° 96/02237, d'améliorer ces comprimés en enrobant le principe actif dans un agent liant hydrodispersible du type alcoylcellulose pour faciliter la mouillabilité de ce principe actif au contact de la salive, et en dispersant le principe actif ainsi enrobé dans un excipient constitué par de la carboxyméthylcellulose réticulée qui joue, dans ce cas, le rôle d'agent d'éclatement des comprimés, par de la cellulose microcristalline qui sert de diluant, et par un polyol soluble dans l'eau du type mannitol, xylitol ou sorbitol, qui est, lui, destiné à masquer le goût du principe actif.

Parallèlement, un certain nombre de recherches ont été consacrées au développement de formes galéniques aptes à se déliter en bouche par un processus d'effervescence maîtrisée.

Ainsi, par exemple, la Demande Internationale n° 91/04757 au nom de CIMA LABS décrit des comprimés dans lesquels le principe actif est dispersé, éventuellement sous une forme microencapsulée, dans un mélange comprenant à la fois un acide du type acide citrique, acide tartrique, acide malique ou acide fumrique, et un carbonate tel que du bicarbonate de sodium, de manière à ce que cet acide et ce carbonate réagissent ensemble au contact de la salive pour libérer du gaz carbonique et permettre, ainsi, le délitement desdits comprimés.

De manière similaire, les Demandes de Brevets Français n° 94 01457 et 95 03711 au nom de X. HESNARD se rapportent à des comprimés dont le délitement en bouche est également obtenu par une réaction entre un acide et un carbonate, l'acide étant, dans ce cas, en quantité notablement supérieure à celle du carbonate de manière à provoquer, dès l'introduction des comprimés dans la cavité buccale, une hypersalivation propre à augmenter le volume hydrique intrabuccal, ce qui a pour effet de favoriser la désintégration desdits comprimés en une dispersion qui peut alors être avalée par une simple déglutition salivaire.

Par ailleurs, il s'avère que la mise au point d'une forme galénique apte à se déliter rapidement en bouche pose un certain nombre de problèmes spécifiques, notamment parce qu'elle doit satisfaire à des conditions dont certaines sont contradictoires entre elles. Ainsi, elle doit présenter une cohésion et une dureté suffisantes pour ne pas être altérée au cours des différentes étapes de fabrication, de conditionnement et de stockage, tout en étant capable de se désintégrer de manière quasi-instantanée au contact de la salive. Elle doit, par ailleurs, avoir et laisser en bouche un goût agréable, même lorsque le principe actif médicamenteux qu'elle renferme présente, lui, une amertume prononcée. Il est, de plus, souhaitable que, bien que ne répondant pas aux mêmes exigences que les formes galéniques conventionnelles, elle puisse toutefois être fabriquée selon les procédés et au moyen des mêmes équipements que ceux utilisés pour la fabrication de ces dernières, de manière à rendre son coût de production le plus satisfaisant possible.

Des solutions partielles à ces problèmes ont été proposées dans les Demandes de Brevets Européens n° 0 553 777, 0 636 364 et 0 745 382.

Ainsi, la Demande de Brevet Européen n° 0 553 777 au nom de TAKEDA CHEMICALS INDUSTRIES décrit un procédé qui consiste à mélanger le principe actif avec un excipient comprenant principalement un ou plusieurs carbohydrates du type sucrose, glucose, maltitol, xylitol et erythritol, puis à mouiller le mélange résultant par une faible quantité d'eau (de préférence, comprise entre 0,7 et 3%, p/p) et à le soumettre à une granulation et, enfin, après séchage des granules, à compresser ces derniers. Selon cette Demande, ce procédé présenterait le double avantage de conduire à l'obtention de comprimés dotés d'une dureté satisfaisante et de pouvoir être mis en œuvre au moyen de granulateurs et de machines à compression habituellement utilisés dans l'industrie pharmaceutique.

La Demande de Brevet Européen n° 0 636 364 au nom de McNEILL-PPC propose des comprimés dans lesquels le principe actif se présente sous la forme de particules enrobées par un mélange de polymères cellulosiques destinés à en masquer le goût, et est dispersé sous cette forme dans un mélange comprenant un carbohydrate compressible apte à se désintégrer au contact de l'eau (mannitol, sorbitol, dextrose, saccharose, ...) et un liant du type cellulose et ses dérivés, polyvinylpyrrolidone, amidon ou cellulose microcristalline qui, lui, a vocation à conférer une cohésion satisfaisante aux comprimés. Selon cette Demande, l'enrobage du principe actif, puis la compression du mélange particules de principe actif enrobées/carbohydrate compressible/liant pourraient également être réalisées au moyen des équipements dont est traditionnellement équipée l'industrie pharmaceutique.

La Demande de Brevet Européen n° 0 745 382 au nom de YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL décrit, quant à elle, des comprimés présentant une dureté propre à éviter qu'ils ne se cassent lors des opérations de fabrication, de conditionnement et de stockage, lesquels comprimés sont obtenus par un procédé consistant à soumettre à une granulation, séparément ou après les avoir mélangés, un principe actif, un saccharide à haute malléabilité du type maltose, maltitol ou sorbitol, et un saccharide à faible malléabilité comme le lactose, le

mannitol ou le glucose, puis à compresser les granules résultants. Là encore, ce procédé est présenté comme étant susceptible d'être mis en œuvre au moyen de granulateurs et de machines à compression traditionnelles.

En dépit de toutes ces tentatives, il s'avère qu'aucune forme galénique solide à délitement rapide en bouche ne donne totalement satisfaction à ce jour.

En effet, les comprimés utilisant la technologie FLASHTAB® décrite dans la Demande de Brevet Français n° 97 09233 procurent une sensation sableuse et pâteuse en bouche, même si celle-ci est théoriquement moins prononcée que celle observée avec des comprimés conformes à la Demande de Brevet Français n° 91 09245.

Il en est de même des comprimés effervescents proposés dans les Demandes de Brevets Français n° 91 04757, 94 01457 et 95 03711, ces comprimés présentant, en outre, une astringence marquée du fait de la quantité élevée d'acide qu'ils renferment.

L'enrobage du principe actif par des polymères destiné à en masquer le goût, comme décrit dans la Demande de Brevet Français n° 97 09233 et la Demande de Brevet Européen n° 0 636 364, se révèle être peu efficace, en sorte qu'il ne parvient pas à empêcher le développement d'une amertume en bouche, lorsque le principe actif est lui-même amer. Au surplus, cet enrobage complique notablement le procédé de préparation des comprimés.

Enfin, bon nombre des comprimés décrits dans les Demandes de Brevets ci-avant mentionnées (FR-A-97 09233, WO-A-96/02237, EP-A-0 636 364, EP-A-0 745 382) sont prévus pour renfermer des quantités importantes d'un polyol comme le mannitol, le xylitol et le sorbitol, dont les effets laxatifs bien connus s'opposent à une administration répétée de ce type de comprimés et, partant, à leur utilisation pour des traitements au long cours.

Il a été également proposé, dans les Demandes Internationales n° 97/28788 et 97/28789, de réaliser des comprimés aptes à se dissoudre rapidement en milieu aqueux – mais dont la dissolution n'est toutefois pas spécialement destinée à se faire en bouche – à partir de mélanges comprenant, outre un principe actif, du

tréhalose en tant qu'agent diluant, un agent liant en quantité suffisante pour conférer aux comprimés une dureté satisfaisante, lequel peut notamment être de la copovidone, et un sel volatile du type bicarbonate ou acétate d'ammonium, qui est éliminé après les opérations de compression et dont la fonction est de conférer aux comprimés une porosité propice à leur dissolution au contact d'un milieu aqueux.

Tout en envisageant la possibilité que le tréhalose présent dans le mélange soit aussi bien sous forme dihydratée cristalline, amorphe qu'anhydre, ces Demandes enseignent qu'en fait, seul le tréhalose anhydre est à même, en raison de sa capacité à absorber l'humidité, de garantir une stabilité du principe actif et autorise l'utilisation conjointe d'un sel volatile. Or, il s'avère que le tréhalose anhydre n'est pas disponible commercialement en sorte que la réalisation de comprimés tels que proposés dans WO-A-97/28788 et WO-A-97/28789 nécessite de préparer préalablement ce composé avec tous les inconvénients que cela implique comme la nécessité de disposer d'équipements particuliers et l'augmentation du coût de fabrication des comprimés. L'utilisation d'un sel volatile complique, elle aussi, notamment le procédé de fabrication des comprimés et en grève sérieusement le coût, puisque ce sel doit être éliminé à l'issue des opérations de compression, en plaçant les comprimés sous vide et à une température de 60°C pendant plusieurs heures.

Enfin, on connaît, par la Demande de Brevet Européen n° 0 376 891, des comprimés à base de baclofène qui sont conçus pour adhérer à l'une des muqueuses buccales et, notamment, à la muqueuse palatine afin d'assurer une libération à la fois immédiate et prolongée du baclofène. Ces comprimés sont constitués par un cœur hydrophile dans lequel se trouve le baclofène, un polymère vinylique, un galactomannane (gomme guar), une cire ou un glycéride, et par une pellicule hydrophobe qui recouvre le cœur hydrophile sauf au niveau d'une petite surface qui est celle destinée à adhérer à la muqueuse. Comme l'illustrent les exemples de cette Demande, les comprimés se dissolvent en bouche en 12 à 15 heures. Ils ne sauraient donc être considérés comme des comprimés à délitement rapide.

La Demanderesse s'est donc fixé pour but de fournir une forme galénique solide qui, tout en étant apte à se déliter rapidement et complètement en bouche de manière à limiter au maximum l'effort de déglutition nécessaire à

l'ingestion d'un principe actif, ait une texture agréable et un goût acceptable y compris dans le cas où le principe actif présente une amertume prononcée, présente une cohésion et une dureté suffisamment élevées pour éviter qu'elle ne s'altère au cours des étapes de fabrication, de conditionnement et de stockage, et puisse être fabriquée par un procédé très simple de manière à en limiter le coût de production.

Ce but est atteint selon la présente Invention par une forme galénique du type comprenant au moins un principe actif dispersé dans un mélange d'excipients et qui est caractérisée en ce que le mélange d'excipients comprend au moins un agent diluant faiblement compressible différent du tréhalose et un copolymère de 1-vinylpyrrolidin-2-one et d'acétate de vinyle.

La Demanderesse a, en effet, trouvé qu'en dispersant un principe actif dans un mélange comprenant à la fois un agent diluant faiblement compressible – dont l'utilisation est, de ce fait, préconisée pour réaliser des formes galéniques nécessitant une granulation par voie humide – et un copolymère de 1-vinylpyrrolidin-2-one et d'acétate de vinyle, il est possible d'obtenir, par une simple opération de compression, une forme galénique qui, de façon surprenante, est non seulement apte à se déliter complètement en un temps extrêmement court, de l'ordre de 30 à 50 secondes dans la cavité buccale, mais présente de plus :

- un fondant en bouche très agréable,
- un goût tout à fait convenable, même en cas d'amertume prononcée du principe actif, et
- une cohésion et une dureté satisfaisantes et ce, en dépit de la faible compressibilité de l'agent diluant présent dans cette forme galénique.

Au sens de la présente Invention, on entend par « *agent diluant faiblement compressible* », toute substance susceptible d'être utilisée en galénique pour jouer un rôle de remplissage dans le but d'obtenir un comprimé de caractéristiques et de taille convenables, et qui présente une dureté comprise entre 40 et 50 N lorsqu'on applique une force de 25 kg/cm<sup>2</sup> à un comprimé constitué par 500 mg de cette substance et mesurant 20 mm de diamètre sur 4,5 mm d'épaisseur.

Selon une première disposition avantageuse de l'Invention, l'agent diluant faiblement compressible est choisi parmi les monosaccharides comme le

D-glucose monohydraté, le D-glucose anhydre ou le fructose, les disaccharides comme le saccharose à l'exception toutefois du tréhalose, et les dextrates tels que l'Emdex® de la Société MENDELL.

De préférence, l'agent diluant faiblement compressible est du D-glucose monohydraté, qui présente le double avantage d'être intéressant d'un point de vue économique et d'être acariogène. Ce composé est disponible par exemple, auprès de la Société ROQUETTE sous la marque Roférose®.

Selon une autre disposition avantageuse de l'Invention, le copolymère de 1-vinylpyrrolidin-2-one et d'acétate de vinyle est de la copovidone. 10 Cette dernière, qui est classiquement utilisée en galénique pour ses propriétés liantes et désintégrantes, est notamment commercialisée par la Société BASF sous la marque Kollidon® VA 64.

Conformément à l'Invention, l'agent diluant faiblement compressible et le copolymère de 1-vinylpyrrolidin-2-one et d'acétate de vinyle sont 15 présents dans la forme galénique dans un rapport en poids avantageusement compris entre 1,5 et 30. De manière préférée, ce rapport est compris entre 3 et 22.

Selon encore une autre disposition avantageuse de l'Invention, l'agent diluant faiblement compressible et le copolymère de 1-vinylpyrrolidin-2-one et d'acétate de vinyle représentent ensemble entre 25 et 65% en poids du poids total de 20 la forme galénique.

Comme précédemment mentionné, la présence du copolymère de 1-vinylpyrrolidin-2-one et d'acétate de vinyle dans le mélange d'excipients permet de conférer à ce dernier une compressibilité suffisamment élevée pour obtenir une forme galénique de dureté satisfaisante. Toutefois, dans un certain nombre de cas et, 25 notamment, lorsque la forme galénique est destinée à renfermer une quantité de principe actif représentant plus de 25 % en poids du poids total de la forme galénique, il est possible de prévoir que le mélange d'excipients comprenne de plus un polyol propre à augmenter encore sa compressibilité.

Conformément à l'Invention, ce polyol est avantageusement choisi 30 parmi les glucitols et les diglucitols comme le mannitol, le sorbitol, le xylitol et le lactitol, et représente au plus 15% en poids du poids total de la forme galénique.

De manière préférée, le polyol est du mannitol granulé (tel que celui commercialisé par la Société ROQUETTE sous la marque Pearlitol<sup>®</sup>) pour un principe actif sensible à l'eau (le mannitol est peu hygroscopique), ou du sorbitol granulé (tel que celui commercialisé par la Société ROQUETTE sous la marque Néosorb<sup>®</sup>) qui a aussi une compressibilité élevée.

La forme galénique conforme à l'Invention, peut comprendre encore d'autres excipients et notamment des excipients choisis parmi les agents de remplissage, les agents d'écoulement, les agents lubrifiants, les agents de sapidité, les agents édulcorants et les arômes.

Ainsi, la forme galénique conforme à l'Invention peut comprendre :

- un ou plusieurs agents de remplissage choisis, de préférence, parmi la cellulose microcristalline, l'amidon prégalatinisé et la carboxyméthylcellulose ; ces agents de remplissage, qui ont pour fonction d'accélérer la désagrégation de la forme galénique en bouche sans en altérer la dureté, sont avantageusement présents dans des proportions comprises entre 10 et 30% en poids du poids total de la forme galénique ;
- un ou plusieurs agents d'écoulement choisis, de préférence, parmi la silice colloïdale anhydre, le talc et l'acide stéarique ; ces agents d'écoulement, qui sont destinés d'une part, à éviter que les composants de la forme galénique ne forment des agglomérats au cours de sa préparation, et, d'autre part, à réduire les effets de friction pendant la compression, sont avantageusement présents dans des proportions comprises entre 0,1 et 0,5% en poids du poids total de la forme galénique ;
- un ou plusieurs agents lubrifiants choisis, de préférence, parmi le stéarate de magnésium, le stéarate de calcium, l'acide stéarique et le dibéhenate de glycérol (Compritol<sup>®</sup> - Société GATTEFOSSE) ; ces agents lubrifiants, qui sont également destinés à réduire les effets de frictions pendant la compression, sont avantageusement présents dans des proportions comprises entre 0,5 et 5 % en poids du poids total de la forme galénique ;
- un ou plusieurs agents de sapidité tels que l'acide citrique ou le citrate de sodium ; ces agents de sapidité sont avantageusement présents dans des

proportions avantageusement comprises entre 0,5 et 5 % en poids du poids total de la forme galénique ;

– un ou plusieurs agents édulcorants comme l'aspartame, la saccharine sodique, le cyclamate ou l'acésulfame de potassium, et/ou un ou plusieurs 5 arômes tels que menthe, framboise, réglisse, orange, citron ou fraise ; ces agents édulcorants et ces arômes, dont le rôle est de potentialiser les effets de l'agent ou des agents de sapidité et, partant, de conférer à la forme galénique un goût convenable, représentent avantageusement entre 0,5 et 5 % en poids du poids total de la forme galénique.

10 La forme galénique conforme à l'Invention peut être utilisée pour l'administration par voie orale de très nombreux principes actifs. A titre d'exemples et de façon non-limitative, on peut citer les antalgiques comme l'aspirine, le paracétamol, l'ibuprofène, le tramadol, la codéine, le dextropropoxyfène, la buprénorphine, le bénorilate et la morphine ; les agents antispasmodiques comme le 15 phloroglucinol ; les agents utilisés en gastro-entérologie comme le cisapride, le dompéridone et la métopimazine ; les antinaupathiques comme le dimenhydrinate ; les agents antimigraineux comme la dihydroergotamine et le sumatriptan ; les β-bloquants comme le cétilprolol et le bisopropol ; les agents antihistaminiques comme la loratadine, la cétirizine et le kétotifen ; les agents antibiotiques ou antibactériens du 20 type β-lactamines, macrolides, quinolones ou céphalosporines ; les agents antivertigineux comme la bétahistine et les agents hypnotiques comme la zopiclone, le lorazépam, le bromazépam, l'alprazolam et la doxylamine, tous ces principes actifs étant susceptibles d'être présents seuls ou en association.

Dans la mesure où la forme galénique conforme à l'Invention 25 présente un goût tout à fait convenable et ce, quel que soit le goût du principe actif lui-même, cette forme est, de préférence, un comprimé nu. Toutefois, on peut très bien envisager qu'elle soit recouverte d'une fine pellicule, par exemple de sucre, destinée à rendre encore plus agréable son contact avec la cavité buccale et, notamment, avec la langue.

La présente Invention a, également, pour objet un procédé de préparation d'une forme galénique conforme à l'Invention, lequel procédé est caractérisé en ce qu'il comprend :

- le mélange du ou des principes actifs avec l'agent diluant faiblement compressible, le copolymère de 1-vinylpyrrolidin-2-one, et, le cas échéant, le ou les agents de remplissage, agents d'écoulement, agents de sapidité, agents édulcorants et arômes,
- l'incorporation du ou des agents lubrifiants, si l'on souhaite utiliser ce type d'agents, et
- 10 - la compression du mélange résultant.

Cette compression peut-être réalisée selon les mêmes techniques et au moyen du même matériel que ceux utilisés pour la préparation de comprimés et de tablettes conventionnels.

La forme galénique conforme à l'Invention présente de nombreux avantages. En effet, outre de présenter un délitement en bouche, une texture, un goût et une dureté très satisfaisantes (cette dernière étant généralement comprise entre 70 et 150 N), elle se caractérise par l'absence ou la présence en très faible quantité d'un polyol, en sorte qu'elle réduit notablement les risques d'effets secondaires liés à l'ingestion de ce type de composés, notamment dans le cadre de traitement au long cours. Elle est, de plus, susceptible d'être obtenue par un procédé qui est simple à mettre en œuvre, notamment parce qu'il ne nécessite aucune étape d'enrobage du principe actif, et qui est, de ce fait, économiquement très attractif.

Aussi, est-elle susceptible d'être utilisée dans de très nombreuses indications thérapeutiques et ce, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Son utilisation présente un intérêt tout particulier dans le traitement de symptômes ou de pathologies nécessitant un soulagement rapide. A titre d'exemples et de manière non-limitative, on peut citer les céphalées, les migraines, les spasmes digestifs, les vertiges, les nausées, les vomissements, les réactions allergiques, l'hypertension, l'insuffisance coronarienne et les insomnies.

Outre les dispositions qui précèdent, l'Invention comprend encore d'autres dispositions qui ressortiront du complément de description qui suit et qui se rapporte à des exemples de réalisation de formes galéniques conformes à l'Invention.

Il doit, toutefois, être bien entendu que ces exemples sont donnés à titre d'illustrations de l'objet de l'Invention et n'en constituent en aucune manière une limitation.

**EXEMPLE 1 : Préparation de comprimés nus contenant 500 mg de paracétamol**

On prépare des comprimés présentant chacun la composition qualitative et quantitative ci-après :

10	Paracétamol cristallisé	500,0 mg
	D-glucose monohydraté	597,6 mg
	Copovidone	35,2 mg
	Cellulose microcristalline	160,0 mg
	Acide citrique anhydre	35,2 mg
15	Sorbitol granulé	160,0 mg
	Aspartam	28,8 mg
	Saccharine sodique	14,4 mg
	Dibéhenate de glycérol	16,0 mg
	Stéarate de magnésium	6,4 mg
20	Arôme orange	46,4 mg

en opérant de la manière suivante :

- on mélange, au moyen d'un mélangeur à retournement, tous les composants à l'exception des agents lubrifiants (stéarate de magnésium et dibéhenate de glycérol), jusqu'à l'obtention d'un ensemble homogène,
  - 25 - on ajoute le stéarate de magnésium et le dibéhenate de glycérol, et on mélange à nouveau jusqu'à homogénéité, puis
  - on soumet le mélange résultant à une compression pour obtenir des comprimés présentant un poids unitaire de 1,6 g et mesurant 20 mm de diamètre sur 4,5 mm d'épaisseur.
- 30 Les comprimés ainsi préparés se délitent en bouche en 30 à 45 secondes.

**EXEMPLE 2 : Préparation de comprimés nus contenant 50 mg de chlorhydrate de tramadol**

On prépare des comprimés présentant chacun la composition qualitative et quantitative ci-après :

5	Chlorhydrate de tramadol	50,0 mg
	D-glucose monohydraté	225,0 mg
	Copovidone	11,0 mg
	Cellulose microcristalline	175,0 mg
	Acide citrique anhydre	11,0 mg
10	Aspartam	7,5 mg
	Saccharine sodique	3,5 mg
	Dibéhéname de glycérol	5,0 mg
	Acide stéarique	2,0 mg
	Arôme framboise	10,0 mg

15 en suivant un protocole opératoire similaire à celui décrit dans l'exemple 1, à ceci près que la compression est réalisée de manière à obtenir des comprimés présentant un poids unitaire de 500 mg et mesurant 12 mm de diamètre sur 4 mm d'épaisseur.

Les comprimés ainsi préparés se délitent en bouche en 30 à 40 secondes.

20 **EXAMPLE 3 : Préparation de comprimés nus contenant 200 mg d'ibuprofène**

On prépare des comprimés présentant chacun la composition qualitative et quantitative ci-après :

25	Ibuprofène	200,0 mg
	D-glucose monohydraté	378,0 mg
	Copovidone	80,0 mg
	Cellulose microcristalline	180,0 mg
	Acide citrique anhydre	20,0 mg
	Mannitol granulé	80,0 mg
	Aspartam	20,0 mg
30	Saccharine sodique	10,0 mg
	Silice colloïdale anhydre	2,0 mg

Stéarate de magnésium	10,0 mg
Arôme menthe	20,0 mg

en suivant un protocole opératoire similaire à celui décrit dans l'exemple 1, à ceci près que la compression est réalisée de manière à obtenir des comprimés présentant un  
5 poids unitaire de 1 g et mesurant 16 mm de diamètre sur 5 mm d'épaisseur.

Les comprimés ainsi préparés se délitent en bouche en 30 à 50 secondes.

**EXEMPLE 4 : Préparation de comprimés nus contenant 500 mg de paracétamol**

On prépare des comprimés présentant chacun la composition  
10 qualitative et quantitative ci-après :

Paracétamol	500,0 mg
Saccharose	529,8 mg
Copovidone	42,0 mg
Cellulose microcristalline	270,0 mg
15 Acide citrique anhydre	33,0 mg
Aspartam	52,5 mg
Silice colloïdale anhydre	2,25 mg
Stéarate de magnésium	15,0 mg
Arôme orange	3,5 mg

20 en suivant un protocole opératoire similaire à celui décrit dans l'exemple 1, à ceci près que la compression est réalisée de manière à obtenir des comprimés présentant un poids unitaire de 1,5 g et mesurant 20 mm de diamètre sur 3,8 mm d'épaisseur.

Les comprimés ainsi préparés se délitent en bouche en 40 secondes environ.

## REVENDICATIONS

1. Forme galénique à délitement rapide en bouche, du type comprenant au moins un principe actif dispersé dans un mélange d'excipients, caractérisée en ce que le mélange d'excipients comprend au moins un agent diluant faiblement compressible différent du tréhalose et un copolymère de 1-vinylpyrrolidin-2-one et d'acétate de vinyle.
  2. Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'agent diluant faiblement compressible est choisi parmi les monosaccharides, les disaccharides et les dextrates.
  - 10 3. Forme galénique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisée en ce que l'agent diluant faiblement compressible est du D-glucose monohydraté.
  - 15 4. Forme galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le copolymère de 1-vinylpyrrolidin-2-one et d'acétate de vinyle est de la copovidone.
  5. Forme galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'agent diluant faiblement compressible et le copolymère de 1-vinylpyrrolidin-2-one et d'acétate de vinyle sont présents dans un rapport en poids compris entre 1,5 et 30 et, de préférence, entre 3 et 22.
  - 20 6. Forme galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'agent diluant faiblement compressible et le copolymère de 1-vinylpyrrolidin-2-one et d'acétate de vinyle représentent ensemble entre 25 et 65% en poids du poids total de la forme galénique.
  - 25 7. Forme galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend un polyol.
  8. Forme galénique selon la revendication 7, caractérisée en ce que le polyol est choisi parmi les glucitols et les diglucitols, et représente au plus 15% en poids du poids total de ladite forme galénique.
  - 30 9. Forme galénique selon la revendication 8, caractérisée en ce que le polyol est du mannitol granulé ou du sorbitol granulé.

10. Forme galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le mélange d'excipients comprend un ou plusieurs agents de remplissage, agents d'écoulement, agents lubrifiants, agents de sapidité, agents édulcorants et un ou plusieurs arômes.

5           11. Forme galénique selon la revendication 10, caractérisée en ce que le(s) agent(s) de remplissage est(sont) choisi(s) parmi la cellulose microcristalline, l'amidon préglatinisé et la carboxyméthylcellulose, et est(sont) présent(s) dans des proportions comprises entre 10 et 30 % en poids du poids total de ladite forme galénique.

10           12. Forme galénique selon la revendication 10, caractérisée en ce que le(s) agent(s) d'écoulement est(sont) choisi(s) parmi la silice colloïdale anhydre, le talc et l'acide stéarique, et est(sont) présent(s) dans des proportions comprises entre 0,1 et 0,5 % en poids du poids total de ladite forme galénique.

15           13. Forme galénique selon la revendication 10, caractérisée en ce que le(s) agent(s) lubrifiant(s) est(sont) choisi(s) parmi le stéarate de magnésium, le stéarate de calcium, l'acide stéarique et le dibéhenate de glycérol, et est(sont) présent(s) dans des proportions comprises entre 0,5 et 2,5 % en poids du poids total de ladite forme galénique.

20           14. Forme galénique selon la revendication 10, caractérisée en ce que le(s) agent(s) de sapidité est(sont) choisi(s) parmi l'acide citrique et le citrate de sodium, et est(sont) présent(s) dans des proportions comprises entre 0,5 et 5 % en poids du poids total de ladite forme galénique.

25           15. Forme galénique selon la revendication 10, caractérisée en ce que le(s) agent(s) édulcorant(s) et l'(es) arôme(s) représentent avantageusement entre 0,5 et 5 % en poids du poids total de ladite forme galénique.

30           16. Forme galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le principe actif est choisi parmi les antalgiques, les agents antispasmodiques, les agents utilisés en gastro-entérologie, les agents antinaupathiques, les agents antimigraineux, les agents  $\beta$ -bloquants, les agents antihistaminiques, les agents antibiotiques ou antibactériens, les agents antivertigineux et les agents hypnotiques, seuls ou en association.

17. Forme galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le principe actif est du paracétamol ou du tramadol.

18. Forme galénique selon l'une quelconque des revendications 5 précédentes, caractérisée en ce qu'elle est un comprimé nu.

19. Procédé de préparation d'une forme galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce qu'il comprend :

- le mélange du ou des principes actifs avec l'agent diluant faiblement compressible, le copolymère de 1-vinylpyrrolidin-2-one, et, le cas échéant, 10 le ou les agents de remplissage, agents d'écoulement, agents de sapidité, agents édulcorants et arômes,
- l'incorporation du ou des agents lubrifiants, si l'on souhaite utiliser ce type d'agents, et
- la compression du mélange résultant.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/02563

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K9/00 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 97 28788 A (QUADRANT HOLDINGS) 14 August 1997 (1997-08-14)</p> <p>claims 1-3,5-8,17 page 7, paragraph 3 page 21; table 3</p> <p>---</p> <p>EP 0 376 891 A (CIBA-GEIGY) 4 July 1990 (1990-07-04)</p> <p>claims 1,2 page 3, line 42 - line 48 page 4, line 4 - line 6 page 5, line 10 - line 14</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	<p>1,2,4, 6-16,18, 19</p> <p>1,4, 7-10,16, 18,19</p>
X		

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 December 2000

Date of mailing of the international search report

04/01/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/02563

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 99 47126 A (YAMANOUCHI SHAKLEE) 23 September 1999 (1999-09-23)  claims 1,4,5,9,10,13,17-20,23 page 11, line 16 - line 22 page 11, line 30 -page 12, line 4 page 12, line 10 -page 13, line 9 -----	1,2,4, 7-13,15, 16,18,19

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/02563

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9728788	A 14-08-1997	US 5762961 A		09-06-1998
		US 5958455 A		28-09-1999
		AU 1729297 A		28-08-1997
		AU 1729397 A		28-08-1997
		BR 9714509 A		21-03-2000
		CA 2245708 A		14-08-1997
		CN 1213299 A		07-04-1999
		EP 0879048 A		25-11-1998
		EP 0879049 A		25-11-1998
		WO 9728789 A		14-08-1997
		JP 2000505801 T		16-05-2000
		JP 2000505429 T		09-05-2000
EP 376891	A 04-07-1990	AU 628455 B		17-09-1992
		AU 4717789 A		05-07-1990
		CA 2006771 A		30-06-1990
		DK 673489 A		01-07-1990
		JP 2221219 A		04-09-1990
		NZ 231923 A		26-03-1992
		PH 26730 A		28-09-1992
		PT 92730 A		31-07-1990
		US 5091184 A		25-02-1992
		ZA 8909947 A		29-08-1990
WO 9947126	A 23-09-1999	AU 3197399 A		11-10-1999
		FI 20002042 A		18-10-2000
		NO 20004643 A		17-11-2000

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande I: nationale No

PCT/FR 00/02563

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
**CIB 7 A61K9/00 A61K9/20**

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

**CIB 7 A61K**

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

**WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data**

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 97 28788 A (QUADRANT HOLDINGS) 14 août 1997 (1997-08-14)  revendications 1-3, 5-8, 17 page 7, alinéa 3 page 21; tableau 3 ---	1, 2, 4, 6-16, 18, 19
X	EP 0 376 891 A (CIBA-GEIGY) 4 juillet 1990 (1990-07-04)  revendications 1, 2 page 3, ligne 42 - ligne 48 page 4, ligne 4 - ligne 6 page 5, ligne 10 - ligne 14 --- -/-	1, 4, 7-10, 16, 18, 19

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 décembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04/01/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ventura Amat, A

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande n° : internationale No

PCT/FR 00/02563

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, X	<p>WO 99 47126 A (YAMANOUCHI SHAKLEE)  23 septembre 1999 (1999-09-23)</p> <p>revendications 1,4,5,9,10,13,17-20,23  page 11, ligne 16 - ligne 22  page 11, ligne 30 -page 12, ligne 4  page 12, ligne 10 -page 13, ligne 9  -----</p>	1,2,4, 7-13,15, 16,18,19

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 00/02563

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9728788 A	14-08-1997	US 5762961 A US 5958455 A AU 1729297 A AU 1729397 A BR 9714509 A CA 2245708 A CN 1213299 A EP 0879048 A EP 0879049 A WO 9728789 A JP 2000505801 T JP 2000505429 T	09-06-1998 28-09-1999 28-08-1997 28-08-1997 21-03-2000 14-08-1997 07-04-1999 25-11-1998 25-11-1998 14-08-1997 16-05-2000 09-05-2000
EP 376891 A	04-07-1990	AU 628455 B AU 4717789 A CA 2006771 A DK 673489 A JP 2221219 A NZ 231923 A PH 26730 A PT 92730 A US 5091184 A ZA 8909947 A	17-09-1992 05-07-1990 30-06-1990 01-07-1990 04-09-1990 26-03-1992 28-09-1992 31-07-1990 25-02-1992 29-08-1990
WO 9947126 A	23-09-1999	AU 3197399 A FI 20002042 A NO 20004643 A	11-10-1999 18-10-2000 17-11-2000